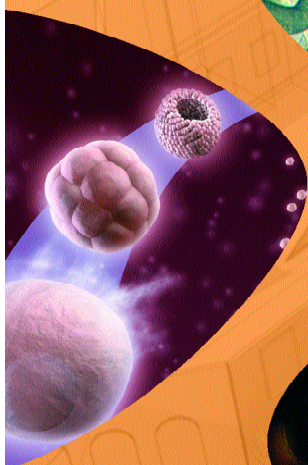
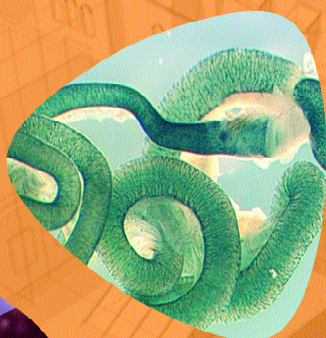


DOSSIER DE PRESSE DU 22 JUIN 2006

Biologie du Développement et Cancer

Une « image-miroir » propice à la découverte



rue Pierre et



institutCurie
Ensemble, prenons le cancer de vitesse.

Les intervenants	p 2
Création du Pôle Biologie du Développement et Cancer	p 3
De l'intérêt d'étudier le développement embryonnaire en cancérologie	p 4
Un nouveau pont entre la recherche et la médecine	p 7
Biologie du développement, malformations congénitales et cancers de l'enfant	p 10
La continuité d'une politique scientifique ambitieuse	p 12
Le financement du pôle	p 17
Un bâtiment de verre et de pierre	p 18

Annexes

Quand progrès riment avec histoire : un quartier de la Lutèce romaine découvert	p 20
Le calendrier du projet	p 21
L'Institut Curie - Découvrir pour mieux soigner	p 22
Image : du jeu des ressemblances et des différences	p 23

Contacts presse :

Catherine Goupillon
01 44 32 40 63
catherine.goupillon@curie.fr

Céline Giustranti
01 44 32 40 64
celine.giustranti@curie.fr

Iconographie : Cécile Charré
01 44 32 40 51
cecile.charre@curie.fr

service.presse@curie.fr

www.curie.fr

fax 01 44 32 41 67

Pr Claude Huriel, Président de l'Institut Curie

Professeur à la Faculté de médecine de Nancy, chef du Service de néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Claude Huriel a, en 1970, créé le Centre d'hémodialyse de Nancy où il a réalisé les premières transplantations rénales.

Président de l'Institut Curie depuis 2001, il a été sénateur de Meurthe-et-Moselle (1983-2001), membre du Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé (1995-2001). Il est, par ailleurs depuis 1996, Vice-président de la Fédération Hospitalière de France.

Claude Huriel, dont le nom est associé à la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales et aux lois dites de bioéthique, a conduit depuis 1983 de nombreux travaux parlementaires liés aux questions de santé, de recherche biomédicale et de sécurité sanitaire.

Nommé président de l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM) en mai 2002, puis conseiller d'État en juillet de la même année, Claude Huriel a rejoint le comité international de bioéthique de l'UNESCO en avril 2004.

En novembre 2004, le Pr Huriel a été nommé pour un an président du Cancéropôle Ile-de-France initié quelques mois plus tôt par l'Institut Curie, l'Institut Gustave-Roussy, l'AP-HP et l'Institut universitaire d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis (Paris).

Pr Daniel Louvard, Directeur du Centre de Recherche de l'Institut Curie

Docteur ès-Sciences Physiques, Daniel Louvard est depuis 1990, professeur associé à l'Institut Pasteur. Nommé Directeur de recherche au CNRS en 1986, il a rejoint en 1982 l'Institut Pasteur.

Depuis 1993, Daniel Louvard est Directeur du Centre de Recherche de l'Institut Curie, où il exerce par ailleurs la fonction de chef de l'équipe « Morphogenèse et signalisation cellulaires » (UMR 144 CNRS/Institut Curie).

Nommé vice-président de la Commission d'orientation sur la lutte contre le cancer en septembre 2002, puis en 2003 membre du Comité permanent d'orientation de la Mission interministérielle de lutte contre le cancer, il est depuis 2005, membre du Conseil scientifique international de l'Institut National du Cancer.

Membre de nombreuses Commissions scientifiques spécialisées du CNRS et de l'Inserm, de sociétés savantes et de comités scientifiques prestigieux, dont l'EMBO et l'Academia Europa, il est Président du Conseil Scientifique de Temasek Life Sciences Laboratory (Singapour) et a été Président du Conseil Scientifique de "Human Frontier Science Program".

En 2003, il a été élu membre de l'Académie des Sciences.

Pr Pierre Bey, Directeur de l'Hôpital de l'Institut Curie

Radiothérapeute, il a participé aux activités pluridisciplinaires du centre de Nancy (notamment en urologie, pédiatrie, neurologie, sarcome des parties molles...), au développement de la radiothérapie conformationnelle et à la mise en œuvre de la modulation d'intensité en radiothérapie.

Professeur de cancérologie-radiothérapie, Pierre Bey a été Secrétaire général de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer de 1996 à 2000, et expert oncologue radiothérapeute auprès de la CNAM et du ministère de la Santé.

Pr François Doz, pédiatre-cancérologue, Département de Pédiatrie de l'Institut Curie

François Doz est médecin spécialiste au sein du Département d'Oncologie Pédiatrique de l'Institut Curie depuis 1991. Initiateur d'un groupe "Rétinoblastome" au sein de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP), il est également vice-président de l'Association RETINOSTOP (Association de parents d'enfants atteints de rétinoblastome et d'adultes anciennement traités pour rétinoblastome), à la création de laquelle il a participé.

Ses nombreuses activités lui ont valu de multiples récompenses, dont la bourse James et Philippe de Rothschild (1986/87), la bourse de la Ligue Nationale Française Contre le Cancer (1990) et le prix du comité Seine-Saint-Denis de la Ligue Contre le Cancer (2001).

Création du Pôle de Biologie du Développement et Cancer

S'appuyant sur un siècle de découvertes et de soins innovants, l'Institut Curie est résolument tourné vers le futur avec un objectif clair : prendre le cancer de vitesse.

Pour parvenir à son but, il ouvre la voie de la recherche de demain en multipliant les échanges entre chercheurs d'horizons différents. L'Institut Curie consacre ainsi ses ressources propres à soutenir des projets de recherche ambitieux, leur transfert en applications médicales et la mise au point d'innovations diagnostiques et thérapeutiques. En développant des programmes innovants, en diffusant internationalement leurs résultats, les chercheurs et les cliniciens de l'Institut Curie contribuent à l'émergence de thérapies nouvelles.

Tous les moyens mis en œuvre à l'Institut Curie visent à créer un contexte propice à l'innovation dont les malades puissent bénéficier le plus rapidement possible, avec la garantie de soins de qualité.

L'embryon fait son nid à l'Institut Curie

L'Institut Curie a décidé de créer un pôle de recherche dédié à la biologie du développement en cancérologie.

Avec ce nouveau pôle, qui ouvrira ses portes en 2008, l'Institut Curie renforcera son approche interdisciplinaire tout en confortant son rôle de leader en cancérologie.

Associer la biologie du développement à la recherche sur le cancer peut paraître étonnant. Mais, au-delà des divergences qui apparaissent de prime abord, de nombreux points communs existent entre le développement d'un embryon et le développement tumoral.

Ces disciplines ont beaucoup à apprendre l'une de l'autre : c'est en partageant les savoir-faire, en favorisant les interfaces et les alliances à fort potentiel, et en attirant les meilleures compétences, que progressivement les connaissances sur le cancer s'enrichissent et que de nouvelles thérapies voient le jour.

Ce pôle complètera le dispositif de recherche pluridisciplinaire actuel et offrira la possibilité, avec l'Hôpital, d'explorer les liens entre biologie, génétique du développement et médecine, afin de mieux comprendre les cancers et de mettre au point des thérapies innovantes.

Débutée en 1998 sous l'impulsion du Pr Daniel Louvard, Directeur du Centre de Recherche de l'Institut Curie, cette réflexion a progressivement mûri dans les esprits, au sein de l'Institut Curie mais aussi des institutions partenaires. Elle aboutira début 2008 à l'ouverture de ce nouveau pôle international de recherche.

Chiffres clés

120 personnes (10 à 15 équipes)

40 chercheurs statutaires, 40 étudiants et post-doctorants, 40 techniciens et personnels administratifs (ITA)

3 700 m² de surface totale

sur la Montagne Sainte-Geneviève, aux côtés de l'Hôpital des autres unités du Centre de Recherche de l'Institut Curie

24 millions d'euros d'investissement (2005-2007)

- 16,5 millions d'euros pour la construction du bâtiment
- 7,5 millions d'euros pour l'équipement

8 millions d'euros de fonctionnement annuel à partir de 2008 (estimation)

50 % de financement par la générosité publique

Accroissement de 16 % de l'activité de recherche de l'Institut Curie

De l'intérêt d'étudier le développement embryonnaire en cancérologie

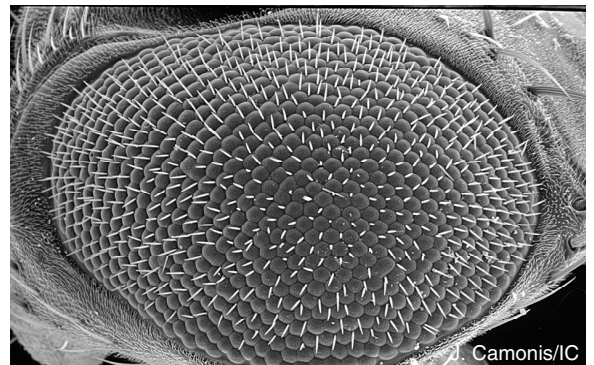
« L'étude du développement est un problème central en biologie. On part d'une cellule et l'on arrive à un organisme complet en passant par une série de phases intermédiaires. La biologie du développement résume presque toute la biologie », explique Nicole Le Douarin, Professeur honoraire au Collège de France, Membre de la National Academy of Sciences (Etats-Unis) et de la Royal Society de Londres, Secrétaire perpétuelle honoraire de l'Académie des Sciences.

L'une des plus importantes avancées conceptuelles en termes de recherche a été, au cours des deux dernières décennies, de comprendre que les mécanismes biologiques contrôlant les fonctions cellulaires et le développement sont les mêmes quelles que soient les espèces. Par conséquent, de simples organismes invertébrés tels que les mouches ou les vers — qui sont les systèmes expérimentaux classiques des biologistes du développement — sont devenus des outils pertinents pour l'étude de la biologie et des pathologies humaines.

La biologie du développement a été révolutionnée par l'intégration de la génétique et de la biologie moléculaire. Poser le problème du développement simultanément à plusieurs niveaux — génétique, biologie cellulaire et moléculaire, physiologie — est devenu la règle aujourd'hui. La biologie du développement réunit ainsi plusieurs approches méthodologiques et rassemble plusieurs disciplines longtemps considérées comme séparées.

Du jeu des ressemblances et des différences

La « vie » des cellules embryonnaires est relativement bien connue. Issues d'une cellule-œuf unique, elles se divisent à un rythme soutenu, elles prolifèrent pour fabriquer de nouveaux tissus. Chez le xénope par exemple, 6h après la fécondation, 12 cycles de division ont eu lieu et l'œuf contient déjà 4096 cellules. Au cours de ce processus, les cellules ne font pas que se multiplier, elles se spécialisent : certaines apprennent à devenir des cellules nerveuses, d'autres des cellules musculaires ou sanguines... Elles se déplacent au sein de l'embryon et se regroupent en organes.



Les cellules tumorales font de même mais dans l'anarchie la plus totale. Proliférant sans cesse, elles se divisent sans jamais mourir. Elles ne communiquent plus avec leur environnement, n'entretiennent plus de relation de bon voisinage avec les cellules saines proches. Certaines cellules cancéreuses perdent leur capacité d'adhésion avec leurs voisines, se déplacent et vont même jusqu'à s'échapper de la tumeur d'origine pour former des métastases.

Si l'on peut par conséquent aisément faire un parallèle entre le développement embryonnaire et la prolifération tumorale, il existe aussi des différences entre ces deux mécanismes, voire des oppositions, ce qui conduit à les présenter comme des miroirs inversés.

Se diviser à tout prix

La première fonction passée au crible est la **division cellulaire**. Les cellules embryonnaires l'accomplissent sans encombre et à bon escient. Tandis que les cellules tumorales en usent et en abusent. La division cellulaire est régulée par un grand nombre de gènes, par exemple, chez l'embryon de drosophile, par le gène FAT. Lorsqu'il est muté, il n'assure plus ses fonctions : le nombre de cellules augmente. L'embryon connaît alors une malformation comparable à une surcharge pondérale — d'où le nom du gène.

L'apparition de cette hypertrophie des tissus est très proche du déroulement des toutes premières étapes de la cancérogenèse au cours de laquelle la division anarchique d'une cellule crée un foyer tumoral primitif.

Ceci n'est qu'un exemple parmi tant d'autres. Au cours des vingt dernières années, les recherches ont montré que quantité de gènes et de protéines qui interviennent dans le développement embryonnaire, que ce soit chez le nématode, la mouche ou l'homme, peuvent être impliqués dans l'apparition de tumeurs.

« Image-miroir » des gènes

C'est notamment le cas des **gènes « architectes »** qui interviennent tout au long du développement embryonnaire pour assurer la formation harmonieuse des tissus et des organes dans l'espace. Conservés durant l'évolution, ces gènes sont capables de créer un organisme, de contrôler la prolifération cellulaire, les interactions entre cellules embryonnaires et les échanges d'informations à l'intérieur de ces cellules. Ils supervisent également les processus de mobilité cellulaire, comme la migration des cellules partant ébaucher de nouveaux organes.

Grâce à ce contrôle génétique, les cellules embryonnaires « savent » précisément où elles se trouvent, quel est leur stade de différenciation et où elles doivent se rendre pour remplir leur fonction. Après avoir régi le développement embryonnaire, ces gènes ne restent pas « muets » pendant la vie adulte. Sorte d'« agents doubles », ils peuvent devenir des acteurs de premier plan du développement tumoral.

Lorsque les gènes « architectes » sont mutés ou que leur expression est modifiée, ils deviennent des **oncogènes** ou des gènes **suppresseurs de tumeurs**. Ils enclenchent alors des processus tumoraux primitifs et métastatiques. Ainsi, les cellules tumorales ne réparent plus leurs erreurs, prolifèrent sans contrôle, perdent la capacité de mourir et de percevoir correctement leur environnement, soit le processus inverse des cellules embryonnaires.

Pannes de signalisation

Pour croître harmonieusement, les cellules embryonnaires doivent sans cesse communiquer entre elles. Une fois interprétés, ces **signaux** vont permettre aux cellules de déterminer leur position et leur rôle dans l'organisme. Ils sont indispensables à la prolifération, à la différenciation, à la morphologie et à la mobilité des cellules. Ce système est extrêmement bien rodé et la moindre défaillance peut conduire à la catastrophe : si l'une des cellules échappe aux mécanismes de **surveillance**, elle peut alors proliférer de façon anarchique, en faisant la « sourde oreille » aux ordres venus de son environnement. Cette « surdité » des cellules peut être à l'origine d'anomalies du développement embryonnaire et, à l'âge adulte, du développement d'un cancer. La mutation ou la surexpression de certains gènes de signalisation, par exemple dans les voies « Notch », « Wnt » ou « Hedgehog » ont d'ores et déjà été impliquées dans la transformation des cellules tumorales.

Quand les cellules se séparent

Certains gènes suppresseurs de tumeurs participent, à l'état normal, à la cohésion des tissus qu'ils soient embryonnaires ou adultes en produisant des protéines d'**adhérence**. Sorte de « colle cellulaire », ces protéines permettent aux cellules d'un même tissu de se reconnaître entre elles et de rester littéralement scellées les unes aux autres. En temps normal, il y a peu de risques que les cellules se détachent, s'éloignent ou migrent. En revanche, si l'un de ces gènes est muté, « sa » protéine n'est plus fonctionnelle et les cellules vont où bon leur semble : chez l'embryon, on assiste alors à un développement anormal ; dans une tumeur, les cellules peuvent alors disséminer et former des métastases.

Se nourrir, priorité commune

Dans l'embryon, les cellules fabriquent de nouveaux vaisseaux grâce à un mécanisme qui porte le nom d'**angiogenèse**. Ils transportent l'oxygène et les éléments nutritifs nécessaires au développement des tissus et des organes. Or, pour survivre et continuer à croître, une tumeur a aussi besoin d'oxygène et de nutriments ; elle est donc obligée de former son propre réseau de microvaisseaux sanguins. A cette fin, elle « attire » des vaisseaux sanguins et en fabrique même pour pouvoir se nourrir.

On-off sur l'apoptose

L'**apoptose**, c'est-à-dire la capacité des cellules à s'autodétruire, est un phénomène où il existe des divergences radicales entre cellules embryonnaires et tumorales.

Essentielle au développement embryonnaire, l'apoptose permet à l'embryon de prendre forme : le corps et les organes sont progressivement modelés. Environ 85 % des neurones en formation dans le cerveau d'un embryon sont ainsi éliminés. Un « ménage » nécessaire pour éviter un surplus de cellules qui serait nuisible à la bonne marche du cerveau.

En revanche, les cellules cancéreuses perdent cette capacité à s'autodétruire, qui permet à l'organisme adulte d'éliminer les cellules endommagées, potentiellement nocives. Lorsque l'apoptose est bloquée, les cellules défectueuses ne sont plus éliminées et elles prolifèrent malgré la présence d'anomalies. Il y a alors risque de cancer.

Actives ou paresseuses

Au départ, les cellules du futur embryon n'ont pas de **fonction propre**. Elles sont indifférenciées puis elles apprennent progressivement un travail : certaines deviennent des cellules nerveuses, d'autres des cellules musculaires ou sanguines... En revanche, dans les tumeurs, les cellules font le chemin inverse. Elles deviennent « paresseuses », ne se différencient plus et ne remplissent donc pas leur fonction.

Cellules souches en réserve

Si cellule souche a longtemps rimé avec embryon, on sait désormais que l'adulte en possède également une réserve qui participe au **renouvellement des quelques centaines de milliards de cellules** qui meurent dans l'organisme chaque jour.

Leur rôle est de plus en plus souvent évoqué dans le développement des cancers. Compte tenu de la rapidité de renouvellement dans certains tissus – par exemple, 3 à 5 jours pour l'épithélium intestinal –, les altérations survenant dans les cellules déjà différenciées ont peu de probabilité de donner naissance à des cellules tumorales. Les altérations touchant les cellules souches ou les cellules progénitrices pourraient être les principales responsables du développement d'une tumeur.

Le développement d'une cellule-œuf est une véritable « image-miroir » de la transformation tumorale, un miroir certes quelque peu déformant, mais qui permet de mieux comprendre comment naissent les cancers.

Décortiquer les mécanismes du développement embryonnaire, c'est observer la dynamique temporelle et spatiale et les règles cellulaires que le tissu cancéreux ne sait plus suivre.

C'est là l'objet même de la biologie du développement, une discipline née avec le XX^e siècle et qui a pris un réel essor avec l'étude approfondie des processus de développement de quelques petits animaux modèles comme le ver de terre (nématode) ou la mouche du vinaigre (drosophile).

Un nouveau pont entre la recherche et la médecine

La biologie du développement peut être perçue comme une nouvelle discipline au sein du Centre de Recherche de l'Institut Curie, mais également comme un pont supplémentaire entre la recherche fondamentale et la clinique. Avec la création de ce pôle, l'Institut Curie marque encore une fois sa volonté d'accélérer le transfert des connaissances vers l'hôpital et les patients.

La biologie du développement permet d'étudier à l'échelle d'un organisme simple, mais multicellulaire, des mécanismes observés au niveau cellulaire, voire génétique, en cancérologie. En embryologie, les barrières existant entre les espèces n'ont pas de raison d'être et il est possible de prendre en compte les résultats des recherches faites sur les systèmes expérimentaux et de les transposer à l'homme. La biologie du développement peut ainsi être considérée comme le chaînon manquant entre le gène et l'homme.

Une nouvelle source de découvertes

Sur le plan fondamental, ce nouveau pôle participera à l'avancée des connaissances sur l'embryogenèse : les recherches permettront de découvrir de nouveaux gènes et de mieux comprendre les mécanismes participant à la formation des embryons.

En raison du parallèle entre formation d'un embryon et développement d'une tumeur, ces découvertes faites chez l'embryon pourront servir de base à des études sur des cellules et des tissus tumoraux. Comment en identifiant un gène essentiel à la migration des cellules au sein de l'embryon ne pas imaginer qu'il participe au développement des tumeurs, comment en mettant à jour un gène impliqué dans l'apoptose ne pas s'interroger sur son rôle en cancérologie. La division cellulaire, mécanisme extrêmement complexe, « suractivé » dans les cellules tumorales, devrait également bénéficier de l'étude de l'embryon.

Ce pôle participera à l'amélioration du savoir fondamental en cancérologie. Les recherches sur l'embryon et la cancérologie s'enrichiront mutuellement au fil des découvertes (voir encadré « l'indispensable asymétrie »).

L'indispensable asymétrie

Lorsqu'elle se divise, une cellule mère peut, dans certains cas, donner naissance à des cellules filles différentes. Cette asymétrie est essentielle au cours du développement d'un embryon car elle permet de générer les cellules distinctes, bases des futurs organes. L'équipe CNRS de **Yohanns Bellaïche** à l'Institut Curie vient de montrer que le gène supprimeur de tumeur Lgl participe à la localisation spécifique de certains composants au sein de la cellule. Il est indispensable pour créer une division asymétrique. Des chercheurs de l'Institut Curie ont aussi montré que Lgl contrôlait l'activité du récepteur Notch récemment impliqué dans les cancers du côlon (voir encadré page 9).

"Lethal giant larvae controls the localization of notch-signaling regulators numb, neuralized, and Sanpodo in Drosophila sensory-organ precursor cells." J. Langevin et coll. *Current Biology*, mai 2005.

Des modèles expérimentaux pertinents...

Après le décryptage du génome, l'heure est maintenant à l'étude du fonctionnement des gènes (génomique fonctionnelle) et de leurs produits, les protéines (protéomique).

Les protéines, qui régissent l'organisation de la machinerie cellulaire, des tissus et de l'organisme dans son entier, ont été extraordinairement conservées au fil de l'évolution. Les processus biologiques auxquels elles participent sont identiques dans toutes les espèces.

Cette fidèle conservation est, là encore, un formidable atout pour étudier ces molécules clés.

... pour comprendre le mode d'emploi du génome

La biologie du développement fournit les bases méthodologiques à l'étude de la fonction des gènes et de leur rôle physiologique et offre une approche unique pour appréhender, voire assister en direct aux actions dirigées par ces gènes. Cette discipline est inhérente à l'entrée dans l'ère de la post-génomique.

Les modèles expérimentaux comme les vers et les drosophiles, dont les embryons se développent très rapidement, permettent de tester l'influence d'un gène « anormal » ou étranger. Toute altération dans leur programme génétique peut être immédiatement détectée sans ambiguïté. Les études sur les cellules tumorales ont d'ores et déjà permis de mettre en évidence le rôle de certains gènes. Avec les modèles expérimentaux de la biologie du développement, les chercheurs pourront observer *in vivo* l'effet de ces gènes et de leurs mutations. La biologie du développement permet d'accéder à la connaissance du « mode d'emploi » du génome.



... pour réparer les cellules et expérimenter des molécules thérapeutiques inédites

Si l'influence d'une mutation génétique présente dans des cellules tumorales peut être observée *in vivo*, les modèles expérimentaux permettent également d'étudier comment la « réparer » et contrer ses effets néfastes voire, à terme, remettre une cellule maligne dans le « droit chemin » pour éviter l'apparition d'une tumeur. Ces modèles expérimentaux sont des outils idéaux pour valider, améliorer et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Une fois ces approches de réparation validées au niveau cellulaire, il est indispensable d'évaluer leur efficacité et leur impact global sur un organisme multicellulaire.

Les modèles expérimentaux de la biologie du développement offrent la possibilité d'observer sur un organisme multicellulaire l'efficacité et les conséquences des nouvelles molécules de chimiothérapie ou des anticorps, permettant, par exemple, de bloquer la croissance des cellules, ou encore d'évaluer des approches plus originales comme l'interférence à l'ARN².

L'Institut Curie dispose en outre d'une importante collection de molécules. Cette chimiothèque issue de plus de 30 ans de recherche se compose de 10 000 molécules de synthèse répertoriées dans une base de données et organisées sur des microplaques. Cette collection unique est un outil extrêmement puissant pour trouver de nouveaux composés susceptibles de bloquer l'évolution d'une tumeur. La collaboration entre chimistes et biologistes du développement permettra à l'Institut Curie de renforcer sa position de leader dans un certain nombre de domaines, et tout particulièrement pour la recherche de nouvelles molécules en cancérologie.

... et mieux comprendre la contribution des cellules souches dans la formation des tumeurs

Les modèles expérimentaux devraient permettre d'étudier plus précisément l'implication des cellules progénitrices et des cellules souches de l'adulte dans le développement des cancers.

Compte tenu de la rapidité de renouvellement de certains tissus, les altérations survenant dans les cellules déjà différenciées semblent peu probables dans l'initiation des tumeurs. D'où les nombreux soupçons pesant sur les cellules souches ou les cellules progénitrices dans l'origine des tumeurs (voir encadré « cellules souches et cancers »).

2. L'interférence à l'ARN consiste à introduire dans les cellules des fragments d'ARN complémentaires de l'ARN cible correspondant au gène dont on veut "éteindre" l'expression. Pris en charge par un complexe protéique, ces fragments d'ARN vont s'apparier avec l'ARN cible et entraîner sa destruction, ce qui empêche la fabrication de la protéine altérée qu'il codait.

L'étude de la réponse des cellules souches ou des cellules progénitrices aux chimiothérapies pourrait aussi permettre de comprendre certaines récidives constatées. Alors que la masse tumorale a disparu après la chimiothérapie, les médecins observent parfois une rechute du patient. Elle pourrait s'expliquer par la présence de cellules progénitrices tumorales résiduelles n'ayant pas été éliminées par le traitement et qui donne lieu à une nouvelle tumeur. En développant des marqueurs spécifiques, les cellules progénitrices pourront être isolées et étudiées dans l'objectif de mettre au point des traitements adaptés.

Les modèles de la biologie du développement en offrant une approche unique et privilégiée sur les cellules souches serviront à mieux comprendre leur implication en cancérologie mais aussi à mettre au point des traitements ciblés sur ces cellules.

Cellules souches et cancers : des preuves

Grâce à une collaboration pérenne et exemplaire, le groupe de Spyros Artavanis-Tsakonas à Boston et l'équipe CNRS de **Daniel Louvard** à l'Institut Curie viennent de découvrir un nouvel acteur indispensable au développement intestinal : le gène Notch. Dans les villosités intestinales, ce gène permet de maintenir l'équilibre entre les cellules différenciées et les cellules souches, essentiel au renouvellement de ce tissu. Parallèlement, un groupe néerlandais, avec lequel a collaboré l'équipe de Daniel Louvard, montre qu'en bloquant l'activité de Notch et donc en obligeant les cellules à se (re)spécialiser, il est possible de faire régresser des polypes, précurseurs des tumeurs colo-rectales, chez la souris.

Ces découvertes ouvrent de nouvelles perspectives dans la compréhension du cancer colo-rectal, notamment sur le rôle des cellules souches dans le développement tumoral, ainsi que des voies prometteuses dans le traitement d'une des tumeurs les plus fréquentes au monde.

"Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine" S. Fre et coll. *Nature*, 16 juin 2005

"Notch pathway/g-secretase inhibition turns proliferative cells in intestinal crypts and neoplasia into Goblet cells" J. H. van Es et coll. *Nature*, 16 juin 2005

Grâce à des modèles expérimentaux pertinents, la biologie du développement dispose d'atouts importants pour étudier les fonctions des gènes et les effets des mutations, mais également pour identifier de nouvelles cibles et concevoir des substances thérapeutiques capables de restaurer un fonctionnement cellulaire normal.

La biologie du développement est une approche incontournable pour répondre aux questions de la biologie intégrative — domaine de la biologie qui intéresse l'organisme vivant dans sa totalité — et pour aller à la « rencontre » de la médecine, tout particulièrement de la cancérologie.

En créant des synergies entre biologie cellulaire, génétique humaine et disciplines médicales, le Pôle Biologie du Développement et Cancer de l'Institut Curie deviendra un instrument indispensable de l'innovation en cancérologie.

Biologie du développement, malformations congénitales et cancers de l'enfant

Quoique peu fréquents (1 % des cancers), les cancers pédiatriques restent dans les pays développés la deuxième cause de mortalité chez les enfants de 1 à 15 ans. 1 800 nouveaux cas sont à déplorer chaque année en France chez les patients âgés de moins de 18 ans, dont 30 % de leucémies et 70 % de tumeurs solides de grande hétérogénéité (plus de 40 sous-types).

Les cancers de l'enfant présentent des caractéristiques propres, ne se retrouvant pas dans les tumeurs de l'adulte. Ils se développent souvent au niveau d'organes ou de tissus en développement et une même tumeur maligne peut avoir des composantes pluritissulaires.

Les tissus tumoraux chez les enfants présentent souvent de fortes ressemblances avec les tissus embryonnaires et fœtaux. Des arrêts spontanés de la croissance d'une tumeur sont par ailleurs observés dans certains types de cancers de l'enfant.

Les pédiatres constatent également que la proportion de patients présentant des malformations d'organe est plus élevée chez les patients atteints de cancer que dans la population générale.

Partant de ces constats, pédiatres et biologistes du développement se sont rapprochés pour comprendre les liens entre le développement embryonnaire et la survenue de cancers chez l'enfant.

Les malformations congénitales apparaissent durant l'embryogenèse. Ces anomalies irréversibles de la conformation d'un tissu, d'un organe ou d'une partie plus étendue de l'organisme chez l'enfant, sont dues à des erreurs survenant très souvent au niveau des gènes « architectes ».

Ces gènes interviennent tout au long du développement embryonnaire pour assurer la formation harmonieuse des tissus et des organes dans l'espace. Ils contrôlent la prolifération cellulaire, les interactions entre cellules embryonnaires et les échanges d'informations à l'intérieur de ces cellules ; ils supervisent les processus de mobilité cellulaire, comme la migration des cellules partant ébaucher de nouveaux organes... Sorte de « contrôleurs qualité », ils informent les cellules embryonnaires sur le lieu où elles se trouvent, leur stade de différenciation et le lieu où elles doivent se rendre pour remplir leur fonction.

La moindre erreur dans l'un de ces processus assurant le développement harmonieux de l'embryon entraînent des malformations chez l'enfant.

Maladie de Hirschsprung, intégrine et cancer

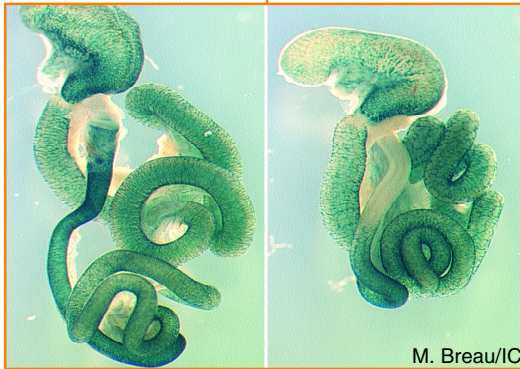
Le système nerveux est indispensable au fonctionnement des muscles et de tous les organes du corps. Dans l'intestin, il contrôle la progression des aliments au cours de la digestion.

A l'Institut Curie, l'équipe CNRS de **Jean Paul Thiery** vient de montrer le rôle essentiel d'une protéine présente à la surface des cellules, l'intégrine $\beta 1$, dans la formation du système nerveux intestinal chez les embryons. Sans cette protéine, les cellules du futur système nerveux intestinal ont une capacité migratoire réduite et par conséquent ne colonisent pas entièrement l'intestin. Cette anomalie ressemble à la maladie de Hirschsprung chez l'homme. Cette malformation congénitale rare, l'une des plus fréquentes du tube digestif, touche environ 1 cas pour 5 000 naissances.

Parallèlement, quand les cellules tumorales acquièrent la capacité de migrer dans l'organisme, il y a risque de formation de métastases.

Cette découverte devrait permettre d'améliorer les connaissances sur le développement de la maladie de Hirschsprung et sur l'invasion tissulaire dans les cancers.

« Lack of $\beta 1$ integrins in enteric neural crest cells leads to a Hirschsprung-like phenotype ». MA. Breau et coll. *Development* Mai 2006, Vol. 133



Les défauts à l'origine de ces malformations touchent des mécanismes essentiels et selon toute vraisemblance peuvent avoir d'autres répercussions comme le développement d'un cancer (voir encadré).

Ainsi, a-t-il d'ores et déjà été démontré que les gènes impliqués dans la formation du médulloblastome (cancer de la région postérieure de l'encéphale), du néphroblastome (cancer du rein) et du neuroblastome (tumeur du système nerveux) participent respectivement, au développement du cervelet, du rein et de la crête neurale.

D'un point de vue génétique, les tumeurs pédiatriques sont « plus simples » que les tumeurs de l'adulte car elles impliquent moins d'évènements. Pour certaines de ces tumeurs, des « signatures » génétiques ont même été identifiées. Les tumeurs pédiatriques sont ainsi des modèles génétiques en cancérogenèse. A titre d'exemple, le premier gène suppresseur de tumeur décrit a été le gène Rb1 pour le rôle majeur qu'il joue dans l'oncogénèse du rétinoblastome, tumeur maligne de la rétine du jeune enfant, mais aussi dans la survenue de bien d'autres cancers, y compris chez l'adulte.

Outre l'objectif de mieux comprendre l'oncogénèse de ces cancers rares, (les cancers de l'enfant ne représentent que moins de 1 % des cancers), l'élucidation des liens entre leur survenue et les mécanismes biologiques du développement pourrait ainsi contribuer à mieux comprendre la cancérogenèse des tumeurs de l'adulte.

Le rapprochement entre les pédiatres et les biologistes du développement offre un terrain favorable aux échanges et à l'enrichissement mutuel, terrain idéal pour faire progresser les connaissances mais aussi apporter un nouvel éclairage de la cancérogenèse³.

3. Un congrès international de biologie du développement se déroulera les 7 & 8 Décembre 2006 à l'Institut Curie. Une partie sera consacrée au lien entre malformations congénitales et cancers.

La continuité d'une politique scientifique ambitieuse

Si la logique des thématiques scientifiques développées à l'Institut Curie justifierait, à elle seule, l'implantation d'un Pôle Biologie du développement et Cancer, la **logique du transfert des connaissances vers l'hôpital** apparaît comme essentielle dans sa mise en place. La transversalité des axes de recherche, des objectifs et des structures est en effet la condition indispensable pour irriguer rapidement les divers champs cliniques explorés par les médecins et les soignants de l'Institut Curie.

La création de ce pôle vient compléter un dispositif de recherche déjà très étoffé : biologie cellulaire, immunothérapie, génétique humaine et oncogénèse, épigénétique et génotoxicologie, pharmacochimie, physicochimie du vivant, mécanismes moléculaires de l'oncogénèse, imagerie cellulaire et moléculaire, bioinformatique.

L'Hôpital, qui traite chaque année près de 6 400 malades offre en outre à ce pôle la possibilité d'établir, de cultiver et d'explorer les liens avec la médecine.

La création d'un centre d'excellence en biologie du développement est pour l'Institut Curie une étape majeure de sa politique scientifique et médicale, dont l'objectif est de créer un contexte propice à l'innovation dont les malades puissent bénéficier le plus rapidement possible.

Pour cela, de nouvelles synergies seront mises en œuvre entre les chercheurs et les médecins de l'Institut Curie, mais aussi avec de nombreuses autres équipes au niveau national. Ce projet a d'ores et déjà reçu le soutien des pouvoirs publics et des organismes de recherche nationaux.

Par ailleurs, un projet d'une telle dimension ne saurait se construire sans d'importantes collaborations avec la communauté scientifique internationale. Ces interactions contribueront à la qualité et à la réussite de ce programme ambitieux.

Dans la continuité du modèle Curie

Depuis sa création en 1909, l'Institut Curie a veillé à entretenir une forte synergie entre le Centre de recherche et l'Hôpital. Cette volonté s'est encore renforcée ces dernières années avec la création du Département de Transfert, une passerelle supplémentaire pour mettre l'innovation scientifique à la disposition des patients.

Le Pôle Biologie du développement et Cancer ne peut se concevoir sans une étroite collaboration entre le Centre de recherche et l'Hôpital, notamment avec le Département de biologie des tumeurs de l'Hôpital.

Un appel d'offre international pour attirer les meilleures compétences...

La biologie du développement transcende les systèmes et ce, en raison, mais pas uniquement, de la nature des phénomènes et des mécanismes fondamentaux étudiés, communs à toutes les espèces. L'habitude qui a prévalu largement jusqu'à maintenant dans les laboratoires, consistant à utiliser un système expérimental simple, n'est plus valable.

L'Institut Curie a choisi d'aborder ces recherches avec des objectifs ambitieux qui ne peuvent être limités par des obstacles inhérents au système méthodologique ou expérimental. En outre, les équipes prometteuses évoluent vers de nouvelles orientations.

Dans son appel d'offre international, lancé le 15 juin dernier, l'Institut Curie a mis en avant sa volonté de baser son choix sur la pluridisciplinarité et l'excellence. L'appel d'offre des futures équipes de recherche — seniors et juniors — privilégie donc la qualité scientifique en minimisant les savoir-faire sur les systèmes expérimentaux particuliers.

... dans un environnement stimulant et attractif

Toutefois, la recherche de l'excellence doit s'accompagner d'une politique attractive et d'une reconnaissance individualisée des résultats.

Pour préparer la recherche de demain et favoriser le croisement des cultures et des compétences, l'Institut Curie mène, depuis 1995, sous l'impulsion du Pr Daniel Louvard, Directeur du Centre de Recherche, une **politique unique en France en matière de soutien aux jeunes chercheurs et d'accueil de scientifiques étrangers**.

Le Centre de Recherche offre un cadre stimulant et propice à l'épanouissement des jeunes chercheurs en facilitant leur mobilité et leur responsabilité. Un statut indépendant, tant scientifique que financier, est accordé pour cinq ans à de jeunes équipes que l'on encourage ensuite à créer leur propre unité à l'Institut Curie ou dans d'autres établissements.

Facteur d'émulation et d'innovation, cette « pépinière » contribue à l'excellence de la recherche, tout en favorisant le retour de chercheurs français de l'étranger et l'essaimage de groupes prometteurs au niveau national.

Le Pôle Biologie du Développement et Cancer s'inscrira dans le prolongement de cette politique favorisant le recrutement et la fidélisation des professionnels de qualité.

L'appel d'offre va permettre d'ici fin 2006 d'établir la liste des équipes qui viendront occuper le futur bâtiment.

Le Pôle Biologie du développement et Cancer accueillera 120 personnes – 40 chercheurs statutaires, 40 étudiants et post-doctorants, 40 techniciens et personnels administratifs – réparties en quatre thématiques :

- Génétique du développement,
- Embryologie moléculaire,
- Différenciation et cancer
- Analyse du génome

Chaque équipe comprendra environ 10 personnes, dont des chercheurs statutaires (CNRS, Inserm), des post-doctorants, des étudiants et des techniciens. Le pôle pourra héberger entre 10 et 15 équipes qui constitueront une unité de recherche. Chaque équipe devra être complètement autonome scientifiquement, et, dans l'idéal, entièrement responsable de ses ressources contractuelles. La majeure partie des ressources, et notamment les postes statutaires, émaneront des différents partenaires de l'opération (CNRS, Université Paris 6, Collège de France, Inserm) et de l'Institut Curie.

Chaque équipe sera évaluée régulièrement par un comité scientifique international composé de personnalités éminemment reconnues.

Le règlement relatif à l'accueil des équipes juniors (telles que les équipes Atipe ou Avenir) imposera une durée maximum de 5 ans dans l'unité. La taille des groupes, le principe d'indépendance scientifique et l'évaluation régulière de la qualité de la recherche sont des critères indispensables au succès du projet.

Le nouveau pôle comprendra des groupes de recherche indépendants qui auront un vaste, mais néanmoins critique, dénominateur commun intellectuel. Chaque groupe devra être indépendant des approches ou du système expérimental et faire preuve d'un intérêt motivé pour tout problème de biologie humaine. Ils seront ainsi amenés à établir et cultiver les liens étroits avec les cliniciens et les autres chercheurs de l'Institut Curie. De ce dialogue constant devrait émerger une vision nouvelle et prometteuse de la cancérologie, propice aux découvertes.

Ce pôle doit devenir l'un des piliers indispensables à l'essor d'une médecine innovante, adaptée à chaque patient, plus efficace et mieux tolérée.

D'un point de vue plus pragmatique, l'implantation du pôle au sein d'un ensemble déjà riche en compétences multiples tant scientifiques que médicales, permettra de limiter les investissements à certains équipements spécifiques et surtout, imposera un partage et une collaboration en matière d'utilisation des plates-formes techniques. Ainsi, en s'écartant de la logique qui prédomine en matière de grands équipements, il s'agit de favoriser la souplesse de fonctionnement et par là même, de mettre l'accent sur la dynamique propre aux petites équipes de recherche.

Ces atouts permettront à la recherche fondamentale, pré-clinique et clinique de déboucher plus rapidement sur de multiples applications.

S'inscrire dans un environnement national d'excellence...

L'Institut Curie inscrit sa démarche et son action au cœur de multiples collaborations. Ses unités de recherche sont associées au CNRS et à l'Inserm, organismes avec lesquels l'Institut Curie a conclu des accords en termes d'objectifs, de moyens et de personnels.

Un projet comme celui de la biologie du développement doit se concevoir dans le cadre d'un partenariat très large. La volonté de couvrir pleinement les champs « recherche » et « enseignement » nécessite le concours de plusieurs institutions qui ont d'ores et déjà affiché leur volonté d'agir avec l'Institut Curie.

Le pôle sera constitué en une unité mixte de recherche associant l'Institut Curie, le CNRS, l'Inserm et l'Université Paris 6.

1. Le CNRS

Le projet s'inscrit dans les priorités de l'établissement et devrait se développer selon des dispositifs qui ont fait leurs preuves lors de la création en 1995 du Pôle de Biologie cellulaire de l'Institut Curie. Le rôle du CNRS sera majeur pour l'expertise, la constitution des équipes et tout particulièrement pour les jeunes équipes. Par ailleurs, le CNRS apportera son savoir-faire dans la construction et l'organisation des laboratoires.

2. L'Inserm

L'Inserm jouera un rôle similaire à celui du CNRS dans l'interface avec le monde médical plus particulièrement (expertise, constitution des équipes...).

3. L'Université Paris 6

Dès sa conception, le projet a voulu intégrer la dimension enseignement et formation, impliquant un rôle fondamental au système universitaire et en particulier à l'Université Paris 6. L'Institut Curie a conclu un accord-cadre avec l'Université Paris 6, d'autant qu'existent déjà en son sein des équipes et des formations dans le domaine de la biologie du développement. Un effort tout particulier vers l'établissement d'un programme multi-institutionnel pour les étudiants intéressés par la biologie du développement devra être réalisé. Le volet enseignement du projet a d'ores et déjà été retenu dans les objectifs prioritaires de l'Université Paris 6.

4. Le Collège de France

Si le **Pr Daniel Louvard**, Directeur du Centre de Recherche de l'Institut Curie, a été à l'initiative de ce grand projet, le **Pr Spyros Artavanis-Tsakonas**, Directeur du programme de Biologie du Développement et Cancer au Cancer Center du Massachusetts General Hospital de Boston (Etats-Unis), titulaire de la chaire K. Isselbacher - C.P. Schwarz au Département de Biologie cellulaire de la Harvard Medical School et de la chaire de Génétique et Biologie du développement au Collège de France, est étroitement associé au projet depuis sa genèse. En qualité de professeur au Collège de France, sa forte implication dans ce projet marque également celle de son institution.

L'expérience exceptionnelle de l'école de Nicole Le Douarin, professeur honoraire au Collège de France, dans le domaine de l'embryologie, devrait en outre susciter parmi ses élèves une émulation forte pour le nouveau pôle de l'Institut Curie. Le type d'études biologiques développé par cette école pourrait maintenant être appliqué en utilisant des outils moléculaires mis au point au cours des deux dernières décennies. Cette approche fonctionnelle des processus biologiques du développement pourra compléter l'approche génétique.

5. L'Ecole Normale Supérieure

La proximité géographique, la diversité et la valeur des compétences réunies à l'ENS, en font un partenaire essentiel, d'autant que certaines équipes travaillent déjà dans le domaine. La diversité des compétences, la conceptualisation des phénomènes dans laquelle nombre de chercheurs de l'ENS sont passés maîtres et l'objectif éducatif incitent à créer des liens forts avec le nouveau pôle.

6. L'Ecole Supérieure de Physique et Chimie Industrielles de la ville de Paris

L'ESPCI est un partenaire privilégié de l'Institut Curie depuis déjà longtemps ; cette collaboration se poursuivra notamment avec les chimistes et les spécialistes de l'imagerie.

7. L'Institut Pasteur

Tout en ayant des objectifs majeurs distincts, cancérologie pour l'Institut Curie, maladies infectieuses pour l'Institut Pasteur, les deux institutions trouveront naturellement une forte complémentarité dans une étroite collaboration en biologie du développement.

... et un environnement international prestigieux

Un tel projet ne saurait se construire sans d'importantes collaborations avec la communauté scientifique internationale. A cet égard, l'Institut Curie envisage d'instituer une collaboration privilégiée avec **le Centre de Recherche sur le Cancer du Massachusetts General Hospital et l'Université de Harvard**.

L'Institut Curie entretient déjà des collaborations fortes dans le cadre des grands programmes européens (Biomed, European Organisation for Research and Treatment of Cancer...), avec le Centre International de Recherche sur le Cancer (Lyon), ainsi qu'avec de nombreux pays européens : Grande-Bretagne (Cancer Research UK, universités de Cambridge, Oxford, Glasgow), Allemagne (European Molecular Biology Laboratory), Belgique (Ludwig Institute for Cancer Research, universités de Gand, Louvain), Pays-Bas, Italie... Ces collaborations internationales, déjà initiées, seront développées au sein du nouveau pôle.

Générer de nouveaux liens avec le milieu industriel

Les connaissances et le savoir-faire de ses équipes confèrent à l'Institut Curie une place d'expert et de partenaire pour les industriels dans le développement d'innovations dans le diagnostic, le pronostic, le traitement et le suivi des patients. Pour l'Institut Curie, valoriser ses savoirs, c'est diffuser ses connaissances, mais c'est aussi établir un flux continu entre recherche fondamentale, développement industriel et activité clinique.

De par sa position à l'interface entre la biologie fondamentale et la médecine, la biologie du développement devrait être génératrice de nombreux liens avec le milieu industriel, tout particulièrement dans le domaine de la pharmacie. Ce pôle prendra avantage de son capital intellectuel pour stimuler, encourager et aider l'élaboration de projets spécifiques destinés à des applications biotechnologiques.

La « cohabitation » entre le secteur académique et industriel est non seulement souhaitable mais essentielle pour l'envergure du pôle. Il devra poursuivre une politique active dans le domaine de la propriété intellectuelle et continuer ses efforts pour développer des projets particuliers, intéressant directement l'industrie.

Dans le cadre de sa politique de valorisation active, l'Institut Curie développe sélectivement des partenariats forts avec l'industrie autour de programmes de recherche et développement, de concession de licences et de création de start-up.

La valorisation des savoir-faire de l'Institut Curie s'appuie sur des atouts de premier ordre. Focalisé sur la lutte contre le cancer, l'Institut Curie dispose d'un fort niveau d'expertise dans ce domaine et sur les techniques exploratoires associées. Ces atouts permettent à la recherche fondamentale, pré-clinique et clinique de déboucher plus rapidement sur de multiples applications.

Le Financement du Pôle

Coût estimatif (construction et équipements)

• Construction du bâtiment	16,5 millions d'euros
• Equipements (spectromètre de masse, serveurs bioinformatiques...)	7,5 millions d'euros
Total.....	24 millions d'euros

Financement (construction et équipements)

• Compte d'affectation spécial du ministère des Finances issu des privatisations	10 millions d'euros
• Institut Curie (générosité publique)	10 millions d'euros
• Contrat Plan-Etat-Région 2000-2006	1,1 million d'euros
• CNRS	0,8 million d'euros
Total.....	21,9 millions d'euros

2,1 millions d'euros restent à financer à ce jour, majoritairement par la générosité publique pour conserver le ratio 50-50 entre les financements publics et les ressources privées (dons, legs, mécénat).

Par ailleurs, le coût de fonctionnement du pôle est estimé à 8 millions d'euros à partir de 2008.

Le financement sera assuré par les ressources propres de l'Institut Curie, le CNRS, l'Inserm, l'Université, le ministère de la Recherche et les contrats de recherche.



Un bâtiment de verre et de pierre

Le nouveau bâtiment qui accueillera le Pôle Biologie du Développement et Cancer sera installé à proximité de l'Hôpital aux côtés des autres unités du Centre de Recherche de l'Institut Curie, sur le site du **Campus Curie** sur lequel cohabitent déjà plusieurs partenaires du projet.

Il s'agit d'une **nouvelle construction d'une superficie totale de 3 700 m²** sur deux sous-sols et cinq niveaux, qui sera implantée sur un terrain appartenant à plusieurs universités, et majoritairement à l'Université Paris 6.

Ce bâtiment est destiné à accueillir environ 120 chercheurs et peut recevoir près de 200 visiteurs lors de colloques organisés dans les salles de conférences et de réunions.

Il comprendra trois étages de laboratoire de recherche entièrement dédiés à la biologie du développement et un niveau de recherche en bioinformatique, des locaux de soutien logistique et technique, un accueil, des salles de conférences et de réunions, et des bureaux de direction.

L'installation de l'unité de bioinformatique de l'Institut Curie au sein de ce pôle présente deux avantages. D'une part, il existe un lien très fort entre ces deux disciplines et l'essor de la génétique du développement ne peut se concevoir sans les bioinformaticiens. D'autre part, ce regroupement de l'ensemble des protagonistes de la bioinformatique permettra le développement d'une recherche propre dédiée à la biologie du cancer.

Le **choix architectural** a été fait de manière à s'intégrer parfaitement dans le campus constitué de bâtiments variés dans leurs architectures, leurs matériaux et leurs volumétries. Le nouveau bâtiment reprendra les lignes du site pour parfaire le cœur de cet îlot. **Le verre et la pierre ont été retenus pour constituer les façades de l'édifice afin d'associer la tradition du campus et la modernité de la recherche.** Le volume du hall sera mis à profit pour dégager la transparence depuis la rue Pierre-et-Marie-Curie jusqu'à la façade sud.

Le bâtiment en quelques chiffres

• accueil et vie collective	85 m ²
• salles de conférences et de réunions	184 m ²
• plateau de bioinformatique	517 m ²
• laboratoires	2 000 m ²
• bureaux	127 m ²
• locaux techniques	387 m ²
• parkings	511 m ²

Les différents étages (schéma)

Dernier niveau : administration et locaux techniques

Niveaux 2, 3 et 4 : trois plateaux de laboratoires

Niveau 1 : bioinformatique,

Rez-de-chaussée : hall d'accueil (accès des personnes et accès logistique), déambulatoire vers la salle de conférences et les salles de réunion

Premier sous-sol : locaux communs aux unités de recherche

Niveaux -2 et -3 : parkings, complément de locaux d'appoint aux laboratoires et locaux techniques

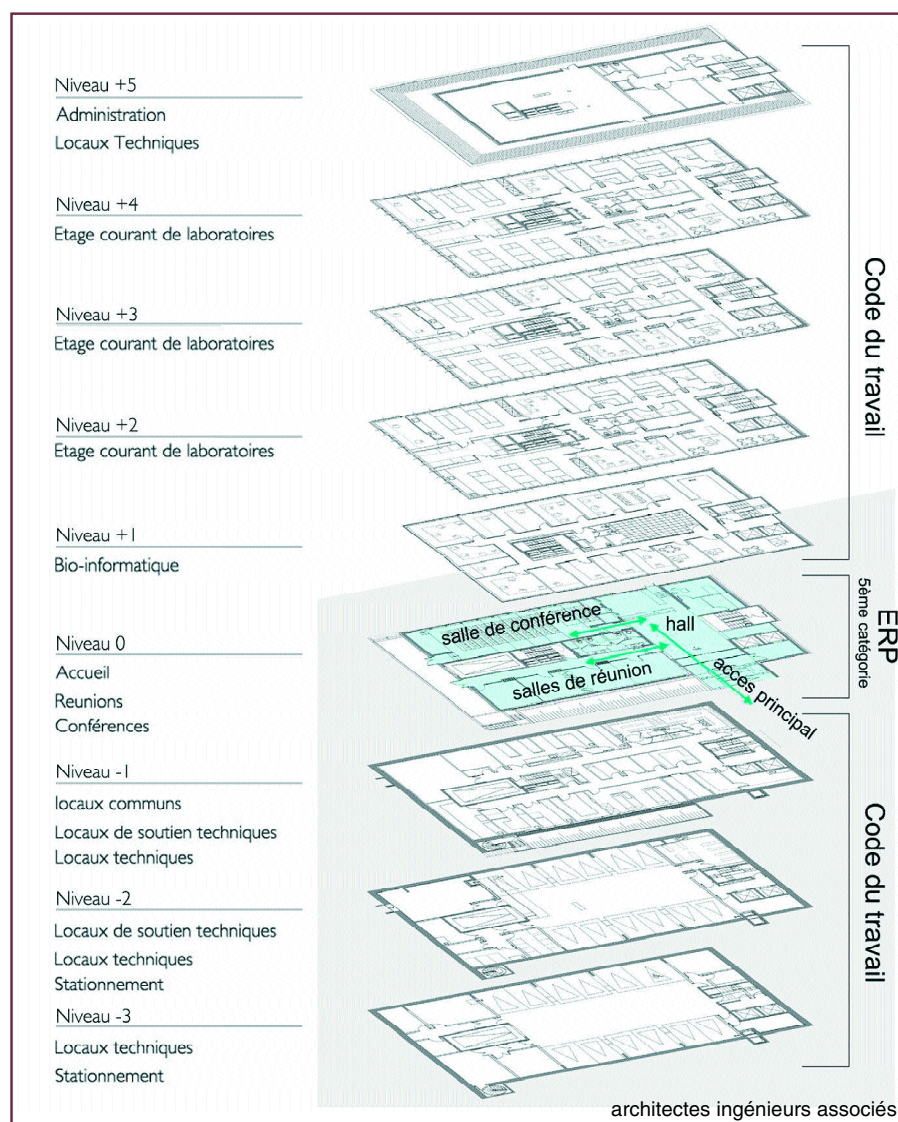


architectes ingénieurs associés

D'autres contraintes ont été incluses dans les choix architecturaux pour tenir compte de la spécificité de l'activité du bâtiment comme la capacité à créer des espaces d'expérimentation dont les paramètres sont maîtrisés (température, hygrométrie, filtration, pression, éclairage...), la flexibilité qui permet aux espaces et installations des laboratoires d'évoluer et de s'adapter aisément aux situations et exigences nouvelles. En outre, sur un même niveau, les espaces flexibles et évolutifs dévolus aux laboratoires et aux bureaux associés seront bien distingués des espaces dédiés aux locaux d'appoint afin de ne pas perturber les programmes de recherche durant les interventions d'entretien et/ou de maintenance.

L'opération permet, par ailleurs, de redonner une qualité nouvelle aux espaces verts dans l'environnement proche du projet. La surface d'espace vert est de 295 m², soit une augmentation de leur surface d'environ 100 m² par rapport à l'existant.

Le coût de la construction, 16,5 millions d'euros, est pris en charge par l'Institut Curie, maître d'ouvrage.



Quand progrès riment avec histoire : un quartier de la Lutèce romaine découvert



C. Charré/IC

Les fouilles préventives effectuées sur le site du futur bâtiment de biologie du développement ont permis de mettre au jour un nouveau pan de l'histoire de Lutèce : un des premiers quartiers d'habitations de la ville antique.

Les monuments de Lutèce s'étagent sur le versant nord de la Montagne Sainte-Geneviève avec, en haut, le forum (rue Soufflot) et ses thermes (rue Gay-Lussac), puis le théâtre (rue Racine), les thermes du Collège de France (rue des Écoles), plus bas les thermes de Cluny (boulevard Saint-Germain), enfin plus à l'est, l'amphithéâtre (rue Monge). En revanche, au sud, le sommet du plateau est exclusivement occupé par des maisons.

Une rue datant de l'empereur Auguste

Les fouilles sur les fondations du futur bâtiment de biologie du développement ont révélé l'existence d'une rue romaine que l'on peut dater du règne d'Auguste (27 av. notre ère - 14 ap.). Sa création est précédée par une petite installation pionnière, toujours sous le règne d'Auguste, destinée sans doute à préparer le terrain avant la fondation de la ville romaine. L'un des objectifs de cette recherche est d'affiner la datation de cette toute première installation. Large de 6 m, la rue était bordée dès l'origine par des fossés. Par la suite elle a connu toute une



série de recharges jusqu'à son abandon au III^e siècle. Légèrement bombée, elle est constituée de cailloutis ou d'empierrements. Les aménagements successifs se traduisent aussi par la constitution de caniveaux et de trottoirs.

Le long de cette rue, des maisons sont constamment reconstruites sur la même orientation, dans le respect des parcelles d'origine, mais avec des dispositions internes différentes. Les premières maisons sont constituées de murs en torchis armé par un clayonnage de bois et reposant sur des poutres sablières. Les sols sont en terre battue. La fouille devrait permettre de mieux connaître et de mieux dater ces premiers états architecturaux privés.

À partir du deuxième tiers du I^{er} siècle de notre ère, l'usage de la maçonnerie se généralise progressivement. Au II^e siècle, des états plus sophistiqués apparaissent, notamment des éléments de thermes privés avec dallages et système de chauffage par le sol (hypocauste). Des éléments de peintures murales généralement effondrés sont également présents.

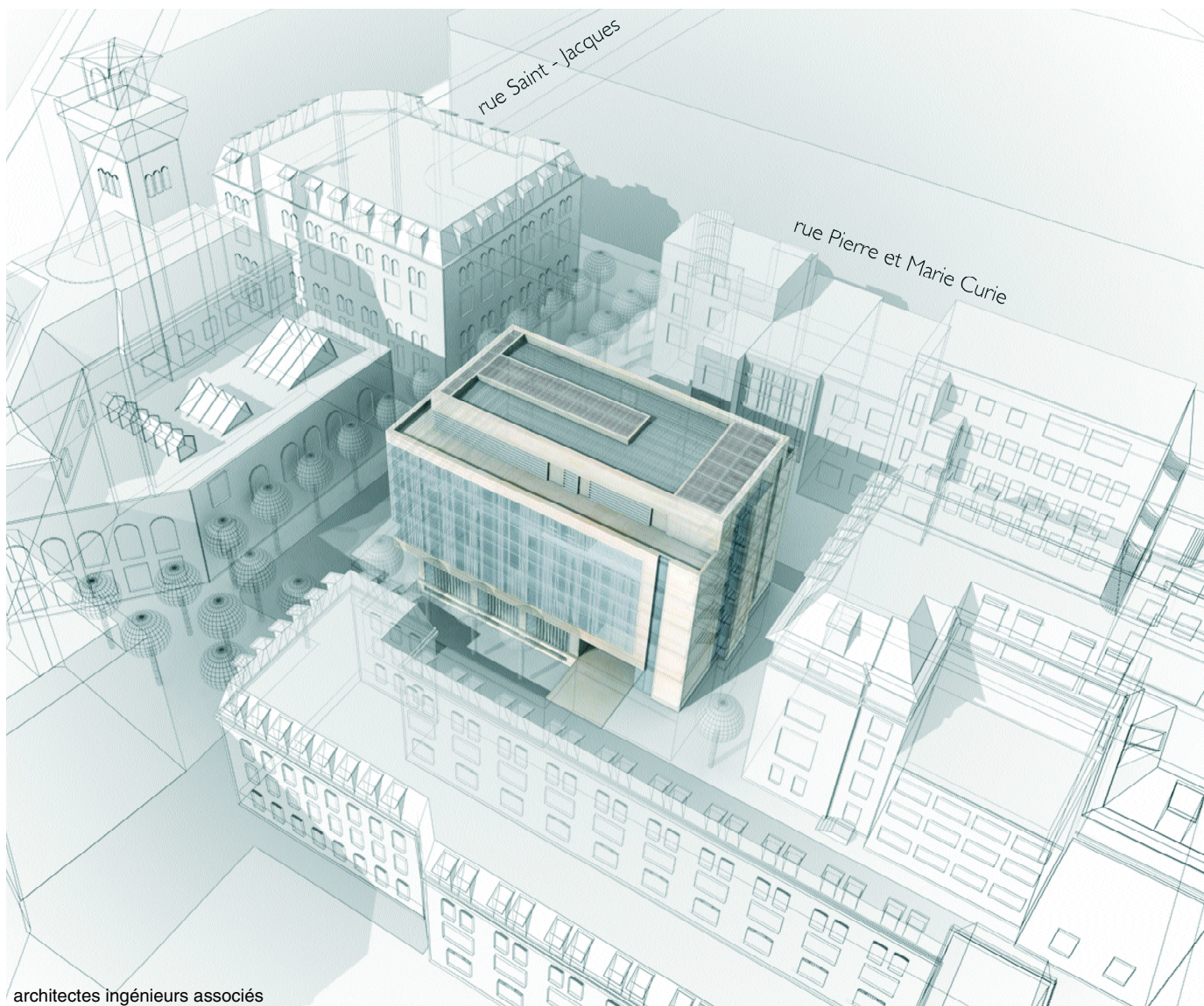
L'abandon du quartier au III^e siècle

Dans le courant du III^e siècle, ce quartier est progressivement abandonné, les moellons des maçonneries sont en partie récupérés, ne laissant souvent aux archéologues que des « fantômes » de murs, des sols et des objets de la vie quotidienne. L'occupation se cantonne alors autour des pôles monumentaux puis dans l'île de la Cité, protégée à partir du IV^e siècle par un rempart.

Ce vaste mouvement de recul de la ville est observable dans toute la Gaule. Il faudra attendre quatorze siècles et l'installation du couvent de la Visitation pour que la ville reconquière véritablement le terrain perdu.

Le calendrier du projet

15 juin – 30 septembre 2006	Appel d'offre des projets scientifiques
30 juin 2006	Fin des fouilles et début du chantier de construction
Fin septembre 2006	Pose de la première pierre du bâtiment
7-8 décembre 2006	Colloque international « Biologie du développement et Cancer » à l'Institut Curie
Courant 2007	Construction et équipement du bâtiment
	Recrutement des chefs d'équipes par les organismes
Début 2008	Inauguration du bâtiment



Découvrir pour soigner

Créé en 1909, l'Institut Curie est une fondation reconnue d'utilité publique qui a pour mission d'apporter aux malades atteints de cancer les meilleurs traitements et un accompagnement adapté en mettant rapidement à disposition les avancées de la recherche.

Construit sur un modèle fondé par Marie Curie et toujours d'avant-garde, l'Institut Curie rassemble 2 000 chercheurs, médecins et soignants, mobilisés autour d'une même ambition :

« prendre le cancer de vitesse ».

Chiffres clés :

- 1 200 médecins et soignants
- 800 chercheurs
- membre du Top 1% mondial des centres de recherche
- 7 plates-formes de haute technologie
- 100 000 consultations par an
- 6 300 patients traités chaque année
- 125 essais thérapeutiques incluant 600 patients par an

Un hôpital de pointe en cancérologie

De dimension humaine, il met les meilleures compétences et les techniques les plus performantes au service du patient dans le souci permanent de sa qualité de vie.

- centre de référence notamment pour :
 - les cancers du sein et gynécologiques
 - le cancer de l'œil et du système nerveux
 - les cancers de la prostate
 - les tumeurs pédiatriques
- des prises en charge innovantes :
 - radiothérapie de haute précision (protonthérapie, curiethérapie)
 - traitements conservateurs
 - oncogénétique

Un des plus grands Centres de Recherche européens en cancérologie

Fondée sur une démarche pluridisciplinaire associant biologistes, chimistes, physiciens et médecins, l'activité de recherche a pour objectif de faire progresser la prévention, le diagnostic et le traitement des cancers.

- 61 équipes associées au CNRS ou à l'INSERM dont les travaux visent à comprendre le fonctionnement de la cellule, qu'elle soit normale ou cancéreuse
- 9 axes de recherche : biologie cellulaire et biologie du développement, génétique et oncogénèse, épigénétique et génotoxicologie, mécanismes moléculaires de l'oncogénèse, pharmacochimie, imagerie cellulaire et moléculaire, immunothérapie, physicochimie du vivant, et bio-informatique
- pépinière de jeunes chercheurs
- accueil de chercheurs étrangers

Une passerelle entre la recherche et les patients qui a pour objectif d'accélérer la mise à disposition aux patients des innovations scientifiques et de mettre au point des techniques diagnostiques et des approches thérapeutiques nouvelles, plus efficaces et mieux tolérées.

Du jeu des ressemblances et des différences

De la première cellule endommagée aux métastases

Les organes et les tissus sont amorcés. Certaines cellules s'autodétruisent, notamment pour modeler le corps et les organes. L'embryon devient fœtus

Les cellules commencent à se différencier et à migrer en vue de former les futurs organes et tissus

A ce stade, toutes les cellules sont identiques

Proliférant sans cesse, les cellules se divisent sans jamais mourir. Elles ne communiquent plus avec leur environnement

Toutes issues d'une première cellule endommagée, les cellules cancéreuses se caractérisent par une prolifération incontrôlée

Les cellules de l'œuf fécondé connaissent un rythme soutenu de division

Certaines cellules perdent leur capacité d'adhésion avec leurs voisines et s'échappent de la tumeur initiale

De la cellule-œuf à l'embryon

ILLUSTRATION : GREGOIRE CIRADE - www.gregciraide.com